

УДК

КАЛЬЦИФИЦИРУЮЩИЙ СТЕНОЗ АОРТЫ И ЕГО ВЗАИМОСВЯЗЬ С ПРИЗНАКАМИ ВОВЛЕЧЕНИЯ КОСТНОЙ СИСТЕМЫ

Н.Н. Парфенова^{1,2}, С.И. Хасанова¹, Л.Б. Митрофанова², Э.В. Земцовский^{1,2}

¹ ГБОУ ВПО Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия, Санкт-Петербург, Россия

² ФГУ Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова Росздрава, Санкт-Петербург, Россия

CALCIFIC AORTIC STENOSIS AND IT'S CORRELATION WITH SIGNS OF SKELETAL SYSTEM INVOLVEMENT

N.N. Parfenova^{1,2}, S.I. Khasanova¹, L.B. Mitrofanova², E.V. Zemtsovsky^{1,2}

¹ State Pediatric Medical Academy, Saint-Petersburg, Russia

² Almazov Centre of Heart, Blood and Endocrinology, Saint-Petersburg, Russia

© Коллектив авторов, 2012

Проведено обследование 150 пациентов в возрасте 42–83 лет. Выявлялась распространенность признаков наследственных нарушений соединительной ткани и склеродегенеративных поражений аортального клапана, в том числе аортального стеноза. Показано, что среди лиц старших возрастных групп наиболее часто встречаются лица с марфаноидной внешностью (18%) и пролапсом митрального клапана (10,7%). Кроме того, чем больше костных признаков дисплазии соединительной ткани, тем больше степень выраженности аортального стеноза. Выявление взаимосвязи между склеродегенеративными поражениями аортального клапана и диспластическими изменениями костной системы дает основание утверждать о наличии взаимосвязи между марфаноидной внешностью и склеродегенеративными поражениями аорты, и рассматривать этот фенотип в качестве предиктора развития склеродегенеративных поражений аортального клапана, и стеноза аорты.

Ключевые слова: наследственные нарушения соединительной ткани, марфаноидная внешность, склеродегенеративные поражения аортального клапана, кальцифицирующий аортальный стеноз.

We have investigated 150 patients aged 42–83 years. We revealed the prevalence of the inherited disorders of connective tissue, sclerodegenerative changes of the aortic valve including calcific aortic stenosis. We've shown that there is predominance of the marfanoid habitus (18%) and mitral valve prolapse (10.7%) among elderly patients. Increasing of number of skeletal connective tissue abnormalities leads to severity of the aortic stenosis. We conclude that marfanoid habitus is the predictor of the development of aortic valve sclerotic changes and calcific aortic stenosis.

Key words: inherited connective tissue disorders, marfanoid habitus, sclerodegenerative changes of the aortic valve, calcific aortic stenosis.

Введение

Склеродегенеративные поражения клапанного аппарата аорты сегодня являются самой распространенной патологией лиц старших возрастных групп, а замена аортального клапана по поводу критического кальцифицирующего аортального стеноза (КАС) занимает третье место среди всех кардиохирургических вмешательств [1].

Роль наследственных нарушений соединительной ткани (ННСТ) в развитии склеродегенеративных поражений клапанного аппарата аорты ранее не рассматривалась. Помимо до-

статочно редких моногенных наследственных синдромов (синдромы Марфана, Элерса – Данло и др.). Комитет экспертов ВНОК в 2009 г. предложил выделять весьма распространенную группу ННСТ, имеющих полигенно-мультифакториальную природу, которую принято обозначать как дисплазии соединительной ткани (ДСТ). Среди последних, согласно «Российским рекомендациям по наследственным нарушениям соединительной ткани» [2], следует выделять различные диспластические синдромы и фенотипы (ДСиФ). Прежде всего, речь идет о пролапсе митрального клапана (ПМК)

марфаноидной внешности (МВ), марфаноподобном и элерсopodobном фенотипах, а также о синдроме гипермобильности суставов. Первые исследования, проведенные с использованием упомянутого подхода, показали его перспективность и позволили выявить роль признаков вовлечения костной системы и марфаноидной внешности, которую следует диагностировать при наличии не менее 4 костных признаков дизэмбриогенеза, в изменении характера вегетативной регуляции ритма сердца у лиц молодого возраста и в развитии аритмического синдрома у пациентов с ИБС [3, 4].

Цель исследования – оценить роль костных признаков и марфаноидной внешности в формировании склеродегенеративных поражений клапанного аппарата аорты и КАС.

Материалы и методы

Обследованы 150 пациентов (82 мужчины и 68 женщин) в возрасте от 42 до 83 лет. В основную группу включены 89 пациентов (средний возраст $60,7 \pm 8,9$ лет) из них 56 имели КАС (средний возраст $63,4 \pm 9,9$ лет), у 33 пациентов ($59,7 \pm 7,5$ лет) при ЭхоКГ-исследовании выявлены локальные уплотнения и наличие акустической тени от аортальных полулуний без повышения скорости трансаортального потока; последние признаки расценивали как проявление склеродегенеративных поражений клапанного аппарата. В контрольную группу вошел 61 пациент без клинических, физикальных и ЭхоКГ-признаков склеродегенеративных поражений клапанного аппарата аорты (средний возраст $61,3 \pm 7,6$ лет).

У 25 обследованных с критическим КАС выполнена хирургическая замена аортального клапана с последующим гистологическим исследованием аортальных полулуний. Замороженные срезы заслонок окрашивали суданом III, парафиновые – гематоксилином и эозином, толуидиновым синим, по Ван-Гизону с докрасиванием эластических волокон фукселином по Вейгерту и без него, конго красным с последующей поляризационной микроскопией. Для иммуногистохимического исследования использовали антитела к κ - и λ -легким цепям, АА-амилоиду фирмы DAKO и к преальбумину фирмы Millipore.

Диспластические фенотипы диагностировали по методике, предложенной нами [5] и впоследствии рекомендованной Комитетом экспертов ВНОК [2]. МВ диагностировалась при выявлении в процессе фенотипического

обследования 4 и более костных признаков ДСТ. ПМК, выявленный при ЭхоКГ-исследовании на основании признаков пролабирования одной или обеих створок митрального клапана более чем на 2 мм за уровень митрального кольца в парастернальной продольной позиции [6], делили на классический (толщина створок в диастолу 5 и более мм) и неклассический (без утолщения створок).

Результаты и их обсуждение

Анализ распространенности ДСиФ в сформированной выборке показал, что наиболее часто в старших возрастных группах встречаются лица с МВ (27 наблюдений – 18% случаев) и ПМК (16 наблюдений – 10,7% случаев). Из 16 лиц с пролапсом пять имели классический и 11 – неклассический ПМК. Другие ДСиФ (синдром гипермобильности суставов и элерсopodobный фенотип) в нашей выборке оказались немногочисленными (2,0% и 1,3% соответственно). У 29,3% обследованных выявлено от 3 до 5 стигм дизэмбриогенеза, что в соответствии с Российскими рекомендациями по ННСТ рассматривалось нами как вариант, близкий к норме, и обозначалось как «повышенная диспластическая стигматизация (ПДС). Таким образом, лишь у одной трети обследованных лиц старших возрастных групп выявляется один из ДСиФ, наиболее распространены из них марфаноидная внешность и первичный ПМК.

Отдавая себе отчет в том, что в процессе формирования выборки проводился целенаправленный поиск случаев поражения аорты, мы проанализировали распределение диспластических фенотипов в группах лиц со склеродегенеративными поражениями клапанного аппарата и без них. Результаты оценки распространенности фенотипов в этих группах представлены на рис. 1. Как видно из рисунка, среди пациентов с признаками склеродегенеративного поражения клапанного аппарата марфаноидная внешность выявлялась в 4 раза чаще, чем в контрольной группе (25,8% и 6,5% случаев соответственно, $p < 0,001$). Таким образом, очевидна взаимосвязь между костными признаками, которые принято ассоциировать с синдромом Марфана и рядом родственных ему ННСТ, с одной стороны, и склеродегенеративных поражений клапанного аппарата, с другой. Оказалось, что среди лиц со склеродегенеративными поражениями клапанного аппарата 3 костных признака выявляются в 3 раза чаще, чем среди лиц без этих поражений (16,9% и 4,9%, $p < 0,05$).

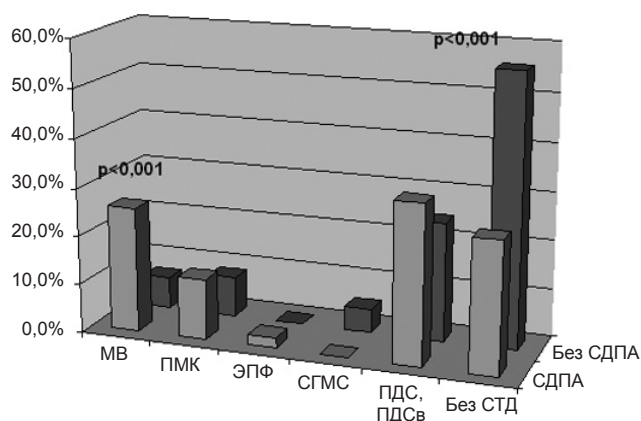


Рис. 1. MB – марфаноидная внешность; PMK – пролапс митрального клапана; ЭПФ – элерсоподобный фенотип; СГМС – синдром гипермобильности суставов; ПДС, ПДСв – повышенная диспластическая стигматизация, висцеральная; STD – соединительнотканная дисплазия; СДПА – склеродегенеративное поражение аорты

Мы проверили взаимосвязь между костными признаками дизэмбриогенеза и ЭхоКГ-показателями. Все пациенты, имеющие КАС, были разделены на две группы. В первую группу были включены пациенты, имеющие не более 2 костных признаков (17 наблюдений). Во вторую группу вошли пациенты с 3 и более костными признаками (табл. 1).

Как видно из таблицы, в группе пациентов с 3 и более костными признаками дизэмбриогенеза имеет место более высокий максимальный трансортальный градиент давления. Закономерность выявленных изменений подтверждается и более выраженными у этой группы признаками ремоделирования сердца. Речь идет о достоверном увеличении размеров левого и правого предсердий, толщины межжелудочковой перегородки и задней стенки левого желудочка. Таким образом, наши данные дают основание

утверждать, что между количеством костных признаков дизэмбриогенеза и выраженностью КАС имеется причинно-следственная связь.

Вопрос о взаимосвязи степени аортального стеноза и малыми аномалиями сердца (МАС) был рассмотрен нами после формирования двух групп пациентов с различной степенью КАС. Как известно, последняя может быть определена по скорости потока и трансортального градиента давления [6, 7]. Легкий КАС был выявлен у 17 пациентов, умеренный – у 5, выраженный – у 34. Поскольку группа лиц с умеренным КАС оказалась немногочисленной, мы распределили их между группами с легким и выраженным стенозом аорты, ориентируясь на степень отклонения показателей от средних значений. Лица со значениями ниже медианы были отнесены в группу с легким КАС, выше – в группу с выраженным. Таким образом, были сформированы две группы пациентов с легким и выраженным КАС (20 и 36 наблюдений соответственно).

В таблице 2 проведено сравнение частоты выявления МАС среди пациентов с различной степенью выраженности кальцифицирующего аортального стеноза.

Как видно из представленных данных, при выраженном КАС малые аномалии сердца выявляются достоверно чаще, чем у пациентов с легким КАС. Среднее количество малых аномалий в группе с выраженным КАС оказалось значимо выше, чем у лиц с легким КАС ($p < 0,01$). Эти данные дают основание утверждать, что существует причинно-следственная связь между висцеральными стигмами дизэмбриогенеза, которые принято рассматривать как свидетельство системного дефекта соединительной ткани, с одной стороны, и степенью выраженности аортального стеноза – с другой.

Таблица 1

ЭхоКГ-показатели у лиц с кальцифицирующим стенозом аорты в зависимости от количества костных признаков ННСТ

Признак	Группа 1 (до 2 КП) 17 набл.	Группа 2 (3 и более КП) 39 набл.
Максимальный трансортальный градиент давления (мм рт. ст.)	50,5±34,2	73,7±43,7
Диаметр аорты на уровне синусов, мм	35,4 ±3,4	37,9±4,3
Левое предсердие, мм	43,6 ±4,6	45,3±5,0
Правое предсердие, мм	46,3±8,3	47,3±6,9
Задняя стенка левого желудочка, мм	11,1±1,5	12,5±2,6
Межжелудочковая перегородка, мм	13,8±2,0	14,3±3,1

Примечания: КП – костный признак; $p < 0,01$ по всем сравниваемым параметрам.

Таблица 2

Распространенность малых аномалий сердца (МАС) среди лиц с различной степенью кальцифицирующего аортального стеноза

Малые аномалии сердца	Группа 1 – легкий стеноз (20 набл.)		Группа 2 – выраженный стеноз (36 набл.)		p
	абс.	%	абс.	%	
Аневризма межпредсердной перегородки	1	5,0	7	19,4	0,08
Пролапс митрального клапана (до 2 мм) и удлинение передней створки митрального клапана	1	5,0	11	30,5	< 0,05
Дилатация лёгочной артерии	–	–	5	13,9	< 0,05
Ложные хорды левого желудочка и аномальные трабекулы	1	5,0	9	25,0	< 0,05
Ложные хорды левого желудочка и аномальные трабекулы поперечные	–	–	4	11,1	< 0,05
Среднее количество МАС	0,4±0,9		1,4±1,7		< 0,01

Анализ результатов фенотипического обследования 25 пациентов, оперированных по поводу критического КАС, показал, что пациенты с миксоматозной дегенерацией удаленных аортальных полулуний (9 человек) имели большее количество костных признаков, чем пациенты, не имевшие таковых ($3,8 \pm 0,6$ и $2,8 \pm 1,0$ признака соответственно, $p < 0,01$). Лишь у 3 из 16 пациентов, не имевших признаков миксоматозной дегенерации створок, были выявлены диспластические фенотипы (18,8%), в то время как у 7 из 9 лиц с миксоматозной дегенерацией (77,8%) выявлен тот или иной ДСиФ ($p < 0,05$). Из 7 пациентов с миксоматозной дегенерацией аортальных полулуний у 4 выявлена МВ, еще у 3 имелся первичный ПМК (2 случая неклассического и 1 – классического ПМК). Еще у 2 оперированных с признаками миксоматозной дегенерации не было ни одного признака дизэмбриогенеза. Таким образом, миксоматозная дегенерация не всегда сочетается с системным вовлечением соединительной ткани, а, значит, может быть изолированным патологическим процессом, локализованным в створках аортального клапана.

У пациентов с признаками миксоматозной дегенерации створок аортального клапана средняя длина аортальных полулуний была достоверно больше, чем у пациентов без этих признаков ($2,9 \pm 0,2$ см и $2,0 \pm 0,5$ см соответственно, $p < 0,01$) (рис. 2).

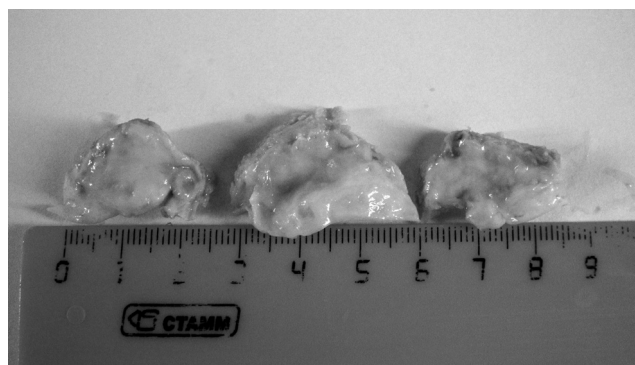


Рис. 2. Макропрепарат удаленного аортального клапана (фото). Хорошо видна разная длина полулуний. Миксоматозная дегенерация представлена светлыми участками

При гистологическом исследовании аортальных полулуний с миксоматозной дегенерацией удалось выявить, что пораженный клапан вне зон петрификатов представлен полями миксоматозной ткани с нарушением нормальной гистоархитектоники (рис. 3). В участках с миксоматозной дегенерацией располагались плохо дифференцируемые мезенхимальные клетки. Наблюдались фрагментация, расщепление, спирализация, диссоциация коллагеновых и эластических волокон с их явным дефицитом. Во всех случаях в субэндотелиальном отделе и на границе *pars spongiosa* и *pars fibrosa*, а также по краю кальцинатов выявлялись депозиты амилоида, которые окрашивались конго красным в оранжево-красный цвет и давали яблочно-

зеленое свечение в поляризованном свете. Депозиты были резистентны к предварительной обработке перманганатом калия. При иммуногистохимическом исследовании с антителами к АА-амилоиду, κ - и λ -легким цепям, к преальбумину экспрессии этих антигенов выявлено не было. Кроме того, во всех случаях выявлены признаки атеросклероза в виде пенистых клеток, отложений липидов и/или кристаллов холестерина. Хрящевая метаплазия выявлена в двух клапанах (8,0% случаев), в одном из них она сопровождалась костной метаплазией.

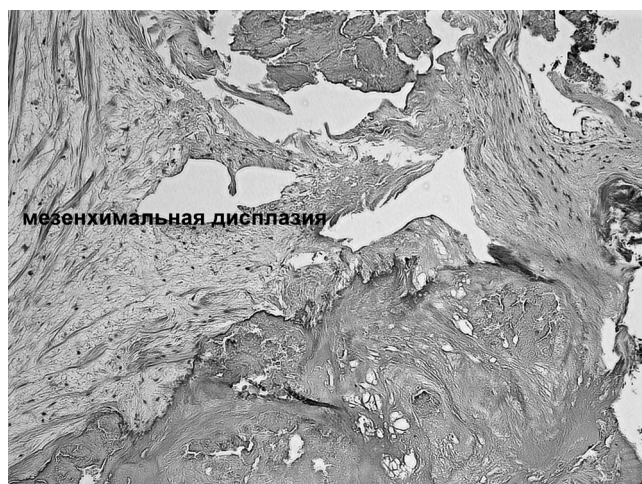


Рис. 3. Микропрепарат. Соединительнотканная дисплазия, кальциноз аортального клапана. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$

Суммируя результаты проведенного исследования, следует подчеркнуть, что у лиц старших возрастных групп различные ДСиФ выявляются примерно в 1/3 случаев, наиболее распространены из них МВ, диагностируемая на основании выявления 4 костных признаков дизэмбриогенеза, и первичный ПМК. Последний был представлен в 3,3% случаев классическим ПМК и в 7,3% случаев – неклассическим, что существенно отличает наши данные от результатов фремингемского исследования (1,3% классический и 1,1% неклассический) [8]. Причина столь существенных различий лежит в том, что наше исследование не было популяционным. Кроме того, нельзя исключить, что существует причинно-следственная связь между ПМК как наследуемой патологией и склеродегенеративными поражениями клапанного аппарата, а наша выборка, безусловно, была смещенной в связи с целенаправленным поиском пациентов с поражением аорты. Наконец, необходимо понимать, что нельзя ставить знак равенства между фремингемской и петербургской популяциями

ни по уровню наследственной отягощенности, ни по уровню агрессивности внешней среды.

Вторым важным результатом нашего исследования является обнаружение причинно-следственной связи между склеродегенеративными поражениями клапанного аппарата и марфаноидной внешностью. Последний фенотип среди пациентов с признаками склеродегенеративных поражений клапанного аппарата встречался в 5 раз чаще, чем в контрольной группе. Уместно отметить, что заключение о марфаноидной внешности принималось лишь при условии отсутствия признаков классического или неклассического ПМК. Кроме того, как показал анализ, у лиц со склеродегенеративными поражениями клапанного аппарата даже 3 костных признака выявлялись в 3 раза чаще, чем у пациентов, не имевших этих признаков. Таким образом, наличие 3 или 4 костных признаков, включенных в ревизованных Гентских критериях диагностики синдрома Марфана [9] в перечень критериев системного вовлечения соединительной ткани следует рассматривать как предиктор развития склеродегенеративных поражений клапанного аппарата и КАС.

Вопрос о причинах выявленной взаимосвязи заслуживает специального обсуждения. По данным литературы, при неревматическом поражении аортального клапана в створках обнаруживается трансформирующий ростовой фактор $TGF-\beta_1$ [10], который относится к мультипотентным цитокинам, участвующим не только в морфогенезе костной ткани, процессах восстановления и регенерации кости, но и в развитии соединительнотканного каркаса сердца и аорты. Кроме того, дефект генов $TGF-\beta_1$ и $TGF-\beta_2$ и их рецепторов встречается при таких ННСТ, как синдромы Марфана и Луиса – Дитца. Эти наследственные заболевания включают в себя как нарушение морфогенеза костной ткани, так и поражение аорты. Так что выявленная нами связь между признаками костного дисморфогенеза и склеродегенеративными поражениями клапанного аппарата, по-видимому, не случайна.

Вопрос о том, является ли миксоматоз аортального клапана самостоятельной наследственной патологией соединительной ткани или он развивается в результате внешних воздействий, остается открытым. С одной стороны, несомненная связь склеродегенеративных поражений клапанного аппарата с марфаноидной внешностью подтверждают наследственную природу выявленного миксоматоза. Об этом же свидетельствует и тот факт, что у 3 из 9 пациентов,

оперированных по поводу КАС, имел место классический или неклассический ПМК. С другой стороны, трудно отказаться от мысли о роли вирусной инфекции в развитии миксоматозных изменений клапана. Вполне возможно, что нарушение гистоархитектоники аортального клапана при ННСТ создает благоприятные условия для фиксации и репликации вирусов герпеса. Роль последних в развитии миксоматозной дегенерации была убедительно показана одним из авторов этой работы, обнаружившим у всех больных с миксоматозной дегенерацией аортального клапана в фибробластах вирус простого герпеса 1 типа, а у 88% – 2 типа [11].

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что костные признаки следует рассматривать как свидетельство участия пока еще не изученных наследственных механизмов развития склеродегенеративных поражений клапанного аппарата и КАС. Есть все основания полагать, что костные признаки и марфаноидную внешность следует рассматривать как важные предикторы формирования склеродегенеративных поражений клапанного аппарата.

Выводы

1. У одной трети пациентов старших возрастных групп выявлены диспластические синдромы и фенотипы, среди которых наиболее распространены марфаноидная внешность (18%) и пролапс митрального клапана (10,7%).

2. Не только марфаноидную внешность, но и наличие хотя бы трех костных признаков, используемых для диагностики синдрома Марфана, следует рассматривать как предиктор развития склеродегенеративных поражений аортального клапана.

3. Кальцифицирующий аортальный стеноз ассоциирован с увеличением количества малых аномалий сердца, выявляемых достоверно чаще у пациентов с критическим аортальным стенозом, чем у пациентов с легкой степенью стеноза.

4. Морфологическое исследование створок аортального клапана позволило выявить признаки их миксоматозной дегенерации более чем у одной трети пациентов. Последняя, как правило, выявляется у лиц с марфаноидной внешностью или пролапсом митрального клапана.

Литература

1. Boudoulas, H. Etiology of Valvular Heart Disease in the 21 Century. / H. Boudoulas // *Hellin J. Cardiol.* – 2002. – № 43. – P. 183–188.
2. *Наследственные нарушения соединительной ткани (Российские рекомендации) // Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* – 2009. – № 6. – прил. 5. – 24 с.
3. Земцовский, Э.В. Диспластические синдромы и фенотипы как предикторы пароксизмов фибрилляции предсердий у пациентов со стабильным течением ишемической болезни сердца. / Э.В. Земцовский, М.Ю. Лобанов, К.У. Давтян. // *Вестник аритмологии.* – 2009. – № 56. – С. 14–19.
4. Земцовский, Э.В. О частоте нарушений ритма сердца и показателях его вариабельности у лиц с марфаноидной внешностью. / Э.В. Земцовский [и др.] // *Вестн. аритмологии.* – 2010. – № 59. – С. 47–52.
5. Земцовский, Э.В. Диспластические фенотипы. Диспластическое сердце. Аналитический обзор. / Э.В. Земцовский. // СПб. : Ольга. – 2007. – 80 с.
6. ACC/AHA 2006 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease // *Circulation.* – 2006. – Aug. 1. – P. 17–27.
7. Baumgartner, H. Echocardiographic assessment of valve stenosis. EAE/ASE recommendations for clinical practice. / H. Baumgartner, J. Hung, J. Bermejo [et al.] // *European Journal of Echocardiography.* – 2009. – № 10. – P. 1–25.
8. Freed, L.A. Mitral valve prolapse in the general population: the benign nature of echocardiographic features in the Framingham Heart Study / L.A. Freed [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2002. – № 40. – P. 1298–1304.
9. Loeys, B.L. The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. / B.L. Loeys, H.C. Dietz, A.C. Braverman // *J. Med. Genet.* – 2010. – № 47. – P. 476–485.
10. Yamamoto, T. Sustained expression of TGF-1 underlies development of progressive kidney fibrosis. / T. Yamamoto [et al.] // *Kidney Int.* – 1994. – № 45. – P. 916–927.
11. Митрофанова, Л.Б. Мезенхимальная дисплазия клапанов сердца, кистозный медианекроз аорты и герпетическая инфекция / Л.Б. Митрофанова [и др.] // *Архив патологии.* – 2005. – № 67. – Т. 5. – С. 20–22.

Н.Н. Парфенова

Факс: +7-812-275-73-44

e-mail: 5403991@mail.ru